

⑨日本国特許庁  
公開特許公報

⑩特許出願公開  
昭52—110835

⑪Int. Cl.	識別記号	⑫日本分類	庁内整理番号	⑬公開
A 61 K 31/165	ABC	30 G 126.21	7432—44	昭和52年(1977)9月17日
A 61 K 31/19	ABF	30 G 128.11	7432—44	発明の数 1
A 61 K 31/22	ABC	30 G 128.121	7432—44	審査請求 有
A 61 K 31/24	ABF	30 G 127.1	7432—44	
	ABC	30 H 211	5727—44	
	ABF	30 H 23	5727—44	

(全 12 頁)

⑭ベンズアニリド誘導体を有効成分とする免疫疾患治療剤

⑮特 願 昭51—26779

⑯出 願 昭51(1976)3月11日

⑰発 明 者 梅沢 沢夫  
東京都練馬区豊玉北4丁目23番地

⑱発 明 者 竹内富雄  
東京都品川区東五反田5—1—11

⑲出 願 人 財団法人微生物化学研究会  
東京都品川区上大崎3丁目14番23号

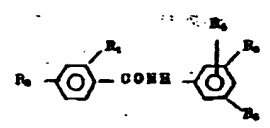
⑳代 理 人 弁理士 矢野武 外1名  
最終頁に続く

特 許 公 報

発明の名称 ベンズアニリド誘導体を有効成分とする免疫疾患治療剤

特許請求の範囲

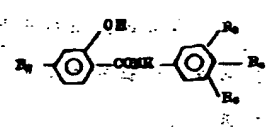
1 次の一般式



(式中、 $R_1$ は水素原子、又は $-O-C(=O)-Y$ ( $Y$ は低級アルキル基、又はフェニル基を示す)、 $R_2$ は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、又はフェニル基を示す。 $R_3$ 及び $R_4$ は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基又は低級アルキル基を示し、 $R_5$ は2位又は4位のいずれかに置換した水素原子又は低級アルキル基、 $-O-C(=O)-Y$ ( $Y$ は上記で示すものと同じ意味をもつ)又は $-O-C(=O)OOR$ を示す)で置換されるベンズアニリド

誘導体を有効成分として、その1種又は2種以上に不活性な製剤用担体を加え又は加えずしてなる免疫疾患治療剤。

2 次の一般式

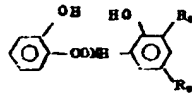


(式中、 $R_1$ は水素原子、ハロゲン原子、トリフロロメチル基又は低級アルキル基を示し、 $R_2$ 及び $R_3$ は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基又は低級アルキル基を示す。 $R_4$ は水素原子、低級アルコキシ基、 $-O-C(=O)OOR$ 又は $-O-C(=O)-Y$ ( $Y$ は低級アルキル基又はフェニル基を示す))で置換されるベンズアニリド誘導体を有効成分として含有する特許請求の範囲第1項記載の免疫疾患治療剤。

2、3', 5'-ジクロロ-2, 4'-ジヒドロキシベ

ンズアニリドを有効成分として含有する特許請求の範囲第2項記載の免疫疾患治療剤。

6 次式



〔式中、 $R_4$ 及び $R_5$ は水素原子、ハロゲン原子及び炭素数1乃至4の置換アルキル基を示す〕で表わされるベンズアニリド誘導体を有効成分として含有する特許請求の範囲第1項記載の免疫疾患治療剤。

7 3', 5'-ジクロロ-2,2'-ジヒドロキシベンズアニリドを有効成分として含有する特許請求の範囲第4項記載の免疫疾患治療剤。

8 免疫疾患治療剤が自己免疫疾患治療剤である特許請求の範囲第1項又は5項記載の免疫疾患治療剤。

9 有効成分のベンズアニリド誘導体を1~20重量%含有する軟膏剤である特許請求の範囲第1項又は5項又は8項記載の免疫疾患治療剤。

10 有効成分のベンズアニリド誘導体を1~20重量%含有する坐剤である特許請求の範囲第1項又は5項又は8項記載の免疫疾患治療剤。

本発明の詳細を説明

本発明は種々の免疫応答抑制作用を有するベンズアニリド誘導体を含む免疫疾患治療剤に関し、更に詳しくは免疫学的疾患及び免疫学的反応の関与する炎症疾患に対し、治療効果を有するベンズアニリド誘導体を有効成分とする免疫疾患治療剤に関する。

本発明者らは先にベンズアニリド系化合物のうち、ヒスタジン脱炭酸酵素の活性を強く阻害するものを見出し、これらの化合物が抗炎症作用を示すことから、医薬としてアレルギー症の治療、胃液分泌抑制、抗炎症、解熱等の治療剤として有効

11 免疫疾患治療剤が多発性硬化症(MS)治療剤である特許請求の範囲第1項又は5項記載の免疫疾患治療剤。

12 免疫疾患治療剤が皮膚アレルギー治療剤である特許請求の範囲第1項又は5項記載の免疫疾患治療剤。

13 皮膚アレルギー治療剤が接触性アレルギー治療剤である特許請求の範囲第5項記載の免疫疾患治療剤。

14 投与単位形態あたりの投与量が10~500mgである特許請求の範囲第1項又は5項又は8項又は10項記載の免疫疾患治療剤。

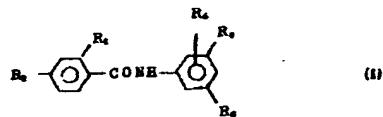
15 製剤の投与形態が錠剤である特許請求の範囲第10項記載の免疫疾患治療剤。

16 製剤の投与形態がカプセル剤である特許請求の範囲第10項記載の免疫疾患治療剤。

17 製剤の投与形態が注射剤である特許請求の範囲第10項記載の免疫疾患治療剤。

であることを発見し、これらの製造方法に関する特許として、特願昭47-57585、48-19899、48-44922、48-45990、48-72451、48-140111を出願した。

本発明者らは上記及び上記以外の化合物を含む一連のベンズアニリド誘導体の薬理作用につき更に検討をおこなった結果、これら化合物のうち次の一般式(II)



〔式中、 $R_4$ は水素基、又は $-O-C(=O)-Y$ ( $Y$ は置換アルキル基、又はフェニル基を示す)、 $R_5$ は水素原子、又は置換アルキル基、フッ素置換置換アルキル基、又はハロゲン原子を示す。 $R_6$ 及び $R_5$ は水素原子、ニトロ基、置換アルキル基又はハロゲン原子を示し、 $R_6$ は2'又は4'位に置換された水素基、置換アルコキシ基、又は $-O-C(=O)-Y$ ( $Y$ は上記で示すもの)と

同じ意味をもつ)、又は $-O-CH_2COOH$ を示す)で示される化合物が強い免疫応答抑制作用を示し、種々の免疫学的反応に伴うアレルギー症状を抑制する効果をもつことを見出した。

従来、手術手術及び自己免疫疾患等の治療に用いられる免疫抑制剤としては、シクロホスファミド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン等の細胞作用をもつ化合物が知られ、又マイトマイシン、ヒューロマイシン等の広範囲抗生物質が知られているが、それらの作用は主として細胞毒に基づくものであり、又対症療法的にはステロイド剤も用いられているが、これらはいずれも長期連続投与では重篤な副作用が現われるため長期の連続投与が必要とされる自己免疫疾患等の治療薬としては適当とはいえない。

これに対し本発明の免疫疾患治療剤の主要成分である一般式(1)で示される化合物は、これら全知のものと同なりその作用は細胞毒性に基づくもので

したときの腫瘍の増殖を比較することにより証明される。

例えば、第1図にSRBC試験により誘発される過敏性アレルギー反応に対する化合物(1)の効果を示し、実験1は免疫時における投与結果を、実験2は誘発時における投与結果を、左に腹腔内注射、右に経口投与の結果を示す。第1図に示した様に誘発時(day 4)に化合物(1)を投与したものは腹腔及び経口のいずれの投与でも足腫指数が抑えられ、特に1mg/マウス(50~100mg/kg)の投与では完全にこれを阻止した。しかし、免疫時(day 0)に投与したものではその抑制は弱いか、又はほとんどみられない。

一般式(1)で示される主たる化合物についてその1mg/マウスを免疫時及び誘発時に腹腔内投与したときの足腫指数の抑制率を第1表に示す。

なお、本表には後述する1次抗体産生抑制効果もまとめて示されている。

はなく、極めて毒性の少ない化合物であって、長期の連続投与を必要とする慢性アレルギー性疾患、特に自己免疫疾患を処置する薬剤の活性物質として極めて有用であり、本発明薬剤は活性成分として上記一般式(1)で示されるベンズアニリド誘導体の1種又は2種以上に官能の不活性な薬用担体を加え又は加えない組成物である。

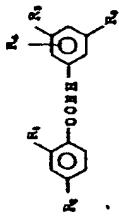
一般式(1)で示される化合物の薬理作用は以下の試験結果から明らかにされた。

#### <薬理試験>

本発明の化合物の過敏性アレルギー反応に対する抑制効果は、例えば Lagrange (Lagrange, P. H. et al. J. Exp. Med. 137, 526 (1974)) の方法により、SRBCをアジュバントなしにマウス腹腔足腫に皮下注射して免疫した後、4日後に他方の足腫に抗原SRBCを接種して誘発される足腫指数を24時間後に測定し、免疫時(day 0)に化合物(1)を投与し又は誘発時(day 4)に化合物(1)を投与

上記の過敏性アレルギー反応に対する抑制作用が非特異的な消炎効果によるものでないことは、カラゲニン浮腫に対し強い抑制効果を示すアスピリン、メフェナム酸、インドメタシン等の薬物1mg/マウスを投与した場合、上記過敏性アレルギー反応は殆んど抑制されず、又ロイペブテン、ベブスマテン、サモスタテン等のプロスタグランド合成を有する物質を投与した場合にも抑制がみられないことから明らかである。

図1表 一般式(I)で示される化合物の免疫応答に対する抑制効果



化合物 No.	置換基						減速アレルゲン-抑制作用		1次免疫 生体作用
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	免疫抑制率	抑制効果	
1	OH	H	Cl	4'-OH		Cl	-	++	++
2	OH	H	Cl	4'-OH		Cl	-	++	++
3	OH	H	Cl	4'-OH		Cl	-	++	++
4	OOCH <sub>3</sub>	H	Cl	4'-OOCH <sub>3</sub>		Cl	-	++	++
5	OOCH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	H	Cl	4'-OOCH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>		Cl	-	++	++
6	OOCH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	H	Cl	4'-OOCH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>		Cl	-	++	++
7	OOCH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	H	Cl	2'-OOCH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>		Cl	-	++	++

化合物 No.	置換基						減速アレルゲン-抑制作用		1次免疫 生体作用
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	免疫抑制率	抑制効果	
8	OOCH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	H	Cl	4'-OH		Cl	-	++	++
9	OH	H	Cl	4'-OOCH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>		Cl	-	++	++
10	OH	H	Cl	4'-OH		Cl	-	++	++
11	OH	CH <sub>3</sub>	Cl	4'-OH		Cl	-	++	++
12	OH	H	Br	4'-OH		Br	-	++	++
13	OH	H	Br	2'-OH		Br	-	++	++
14	OH	H	Br	4'-OOCH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>		Br	-	++	++
15	OOCH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	H	Br	2'-OOCH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>		Br	-	++	++
16	OH	CH <sub>3</sub>	Br	4'-OH		Br	-	++	++
17	OH	H	Cl	4'-OH		Cl	-	++	++
18	OH	Cl	Cl	4'-OH		Cl	-	++	++
19	OH	H	CH <sub>3</sub>	2'-OH		CH <sub>3</sub>	-	++	++
20	OH	H	Cl	2'-OH		Cl	-	++	++
21	OH	H	NO <sub>2</sub>	2'-OH		NO <sub>2</sub>	-	++	++
22	OH	H	Cl	4'-OH		H	-	++	++

化合物 No.	置換基						減速アレルゲン-抑制作用		1次免疫 生体作用
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	免疫抑制率	抑制効果	
23	OH	H	Cl	2'-OH		H	-	++	++
24	OH	H	Cl	4'-OOCH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>		H	-	++	++
25	OOCH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	H	Cl	2'-OOCH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>		H	-	++	++
26	OH	H	H	4'-OH		H	-	++	++
27	OH	H	H	4'-OOCH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>		H	-	++	++
28	OH	H	H	4'-OOCH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>		H	-	++	++
29	OH	CH <sub>3</sub>	H	4'-OOCH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>		H	-	++	++
30	OH	CH <sub>3</sub>	H	4'-OOCH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>		H	-	++	++
31	OH	H	H	4'-OOCH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>		H	-	++	++
32	OOCH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	4'-OOCH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>		H	-	++	++

注 抑制率  
0~25%  
25~50%  
50~75%  
75%以上

更に、本発明による化合物の免疫反応に対する効果は実験的アレルギー性肺腫瘍 (EAE) に対する顕著な免疫抑制及び治療効果によっても実証される。即ち、体重約 300 g のセルモットに腫瘍形成成分である塩基性蛋白 (BP) を肺転移剤として Freund の完全アジュバントと共に接種すると、10 日目より顕著な体重減少と麻痺症状を起して死亡するが、BP 抗原接種後 5 日目より 21 日目まで化合物-1 を 14mg/セルモット 毎日 1 回腹腔内投与した場合に、5 例中 1 例は全く発症せず、他の 4 例は 15~16 日目より後肢麻痺をきたしたが随もなく麻痺症状は消失し、化合物-1 の投与を中止した後も再発はみられず完全に治癒した。

この結果を図 2 図に示す。

図 2 図はセルモットの EAE に対する化合物-1 の免疫抑制効果を示す図であり、図中○は健康、●は両後肢マヒ、◎は四肢にも及ぶマヒ、⊙は麻痺状態、⊕は死亡、PCA は Freund の完全アジュバント。

バンド (Freund's Complete Adjuvant)、BPは塩基性蛋白を示す。

又、ジニトロクロムゲン (DNGB) によって誘起されるモルモットの接触アレルギー反応は、誘発時に化合物-1を投与することにより有意に抑制される。

モルモットの耳殻皮膚面に10% DNGBアセトン溶液0.1mlを塗布して感作し、14日後に感作モルモットの側腹部を被毛した後、0.1% DNGBアセトン溶液を塗布すると、24時間後に塗布部位に腫瘍を発生、及び腫瘍が現われる。

誘発前48、24及び0.5時間前に化合物-1をそれぞれ100mg/kgを腹腔内投与し、誘発後24時間目の皮膚反応を観察し、次の判定基準により比較した。その結果を第2表に示す。

第2表 DNGBに対する接触アレルギー抑制効果

化合物 区	皮膚反応		
	1	2	3
無投与群	+++	+++	+++
-1	+	+	++
-2	+	++	++

+++ 強い発赤と脱皮をともなう腫脹

++ 明らかな発赤と軽度の腫脹

+

± 点状する発赤

- 変化なし

又、体液性抗体の誘発する即時型アレルギーであるマウスの全身性アナフィラキシー試験において、免疫時又は誘発時に上記一般式(II)で示される活性物質を投与するとき、アナフィラキシーショック症状の強い抑制効果が認められる。即ち、卵白アルブミン100mgを Freund完全アジュバンドと混和し、均一な懸濁液として40℃マウスの皮下に注射し、4ヶ月後に以下の試験に供した。

この方法によって感作されたマウスは、卵白ア

ルブミン100mgを腹腔内に投与するとき、75-100分後にショックをおこして死亡する。

第3表(II)は化合物-1を免疫時に投与した場合のショック抑制効果調べ、その結果を示したものである。

第3表(II)は代表的な化合物について誘発前に投与した場合の結果を示す。

第3表(II) マウスのアナフィラキシーショック抑制効果

化合物-1 の投与量	動物 区					
	1	2	3	4	5	6
0.25mg/マウス	10	21	22	0V	0V	0V
1.0mg/マウス	22	23	30	0V	0V	0V
対照区	14	25	27	50	55	37

(II) 化合物-1を免疫時に腹腔内投与

第3表(II)

化合物 区	動物 区				
	1	2	3	4	5
-1	55	0V	0V	0V	0V
-2	10	15	0V	0V	0V
-12	0V	0V	0V	0V	0V
-27	0V	0V	0V	0V	0V
対照区	15	10	10	30	0V

(II) 化合物を誘発前5及び0.5時間100mg/kg腹腔内投与  
0Vはショック後生存したマウス数はショック誘発後、死亡までの時間割合を示す。

第3表(II)及び(II)に示す様に、対照群がいずれも誘発注射後に強いショック症状を示して死亡するのに対し、一般式(II)の化合物を投与したものはいずれも高い生存率を示している。

又、一般式(II)で示される化合物はモルモットを用いた全身性アナフィラキシー (PGA) の抑制作用を示す。即ち、卵白アルブミンと Freund完全アジュバンドを混合したものを接種してモルモットを免疫し、得られた抗血清を用いてPGA反応に対する化合物(II)の作用を検討した。各調製の抗血清を0.1mlずつ正常モルモット皮下に接種し、同時に50mg/kgの化合物(II)を腹腔内に投与した。4時間後、5時の卵白アルブミンとエグザンスブルー溶液を腹腔内に注射し、30分後抗血清注射部位の青色斑の大きさをノギスで測定した。10mmの青色

量を示す抗血清の最大希釈倍率を end point とすると、第 4 表に示す様に化合物 -1, -2, -12, -27 を投与したモルモットで PCA 反応の抑制がみられた。

第 4 表 モルモット PCA 抑制効果

化合物名	経口投与 (100mg/kg)	抗血清の最大希釈率	
		腹腔内投与 (50mg/kg)	
		実験 1	実験 2
対照区	1060	1024	1550
-1	548	64	515
-2	736		
-12	548		
-27	284		

一般式Ⅲで示された化合物の 1 次抗体産生に対する抑制作用は、例えば、羊の赤血球 (SRBC) を抗原として ddY 系マウスに腹腔内注射して免疫を施し、同時に一般式Ⅲで表わされる活性物質を腹腔内注射又は経口投与し、4 日後にその脾臓を取り出し、その抗体産生細胞数を測定することにより証明される。

脾臓細胞培養を用いた *in vitro* の 1 次抗体産生系において、化合物 -1 の添加により抗体産生細胞数は有意に減少するが、培養系中の有核細胞数及び Viable cell counts には減少がみられないことから上記の抗体産生抑制は細胞毒性によるものでないことが確認された。

第 1 表に一般式Ⅲで表わされるベンズアニリド誘導体をそれぞれ 1mg/マウス腹腔内に投与し、上記の方法により求めた 1 次抗体産生抑制率を示す。

#### < 毒性 >

本発明の化合物の毒性は一般に甚だ低く、これらの化合物をマウスの腹腔内に 1 回投与した際の急性毒性 ( $LD_{50}$ ) はいずれも 1000mg/kg 以上である。代表的な化合物について  $LD_{50}$  値を示すと次の通りである。

特開昭52-110835 (G)  
即ち、SRBC10<sup>8</sup>個をマウスに注射して免疫を施し、同時に 1mg, 0.25mg, 0.0625mg, 0.0156mg/マウスの各量の化合物 -1 (第 1 表参照) を腹腔内注射して 4 日後、脾臓細胞の抗体産生細胞数を Jerne の方法により検討した。

その結果は第 1 図に示すように、各量の化合物 -1 の投与により抗体産生細胞数の減少を示し、マウスの SRBC に対する 1 次抗体産生の抑制がみられた。しかし、同様の方法による 2 次免疫時の抗体産生抑制効果は化合物 -1 においては認められない。

第 5 図は、マウスの 1 次抗体産生に対する化合物 -1 の抑制効果を示すグラフであり、化合物 -1 を投与しない場合の抗体産生細胞数 ( $1.62 \times 10^5$ /脾臓) を 100 とし、化合物 -1 の各投与量に対する抗体産生細胞数の比率で示した。投与量の増加につれて抑制の増強がみとめられる。更に Michell, Dutton (J. Exp. Med. 126, 423 (1967)) の方法によるマウス

第 5 表

化合物名	LD <sub>50</sub> (mg/kg)
1	2400
2	2500
6	2600
7	>3000
12	1100
13	1200
15	2200
19	1800
23	1550
25	2500
27	>3000
28	2600
29	2500
30	2400

化合物 -1 のマウス経口投与では、 $LD_{50}$  5600mg/kg 以上ラットを用いた場合は、腹腔内投与 2200mg/kg、経口投与では 4200mg/kg 以上で毒性は極めて少ない。又、化合物 -1 及び化合物 -2 をラットに對し、経口及び腹腔内投与で 125, 50, 200mg/kg、それぞれ 1 ヶ月連続投与した場合にも異常は全く認められなかった。

前述の薬理試験のうち、モルモットの実験的ア

アレルギー性肺青腫炎(EAB)は自己免疫疾患の1つと考えられ、人にかかる多発性硬化症(MS)との関連性が予感されているモデル疾患である。

6-メルカプトプリン及びシタロフオスファミド等の公知の免疫抑制剤は中毒量に近い投与量でEABの発症を抑制するが、投与中止後に激状発作を来して再発することが知られている。

本発明の一般式(II)で表わされる化合物は、EABに対し強い発症抑制及び治療効果を示し、投与中止後も再発がみられまい。また公知の免疫抑制剤の様な副作用性をもたないため、長期の連続投与によっても重篤な副作用をうける恐れのない化合物であって、MS等の自己免疫疾患に対する本質的な治療薬として極めて有用なものであると考えられる。

一般式(II)で示される化合物は強い細胞膜安定化作用をもち、特に化合物-1は赤血球の加熱溶血試験でメフナム酸、インドメサチンと同等の溶

血抑制がみられる。前述の薬理試験にかける化合物-1の投与時期と抑制効果の関係からみて、この化合物の免疫応答に対する抑制作用はかきそくその細胞膜に対する特異的な使用に基づいて、麻作リンパ球と抗原の結合、又は樹状細胞(マストセル等)と抗体との結合の段階等を阻害することによるものと予想される。

EAB、その他の遅延型アレルギーに関する薬理試験の結果から、本発明による化合物が遅延型アレルギー反応が主たる発症の機転と考えられている自己免疫疾患、例えばリウマチ熱、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、進行性全身性硬皮症、多発性硬化症、アレルギー性青炎、後天性溶血性貧血、慢性白血球減少症、特発性血小板減少性紫斑病、肺動脈多発性動脈炎及び皮膚動脈等に対しても、有効な治療薬としてその効果を発揮し得る可能性が明らかにされた。更に、本発明による化合物は化粧品、化学繊維、皮革及び合成

洗剤等によって起る遅延型アレルギー及び多発免疫にかける組織反応の抑制又は予防にも効果を示すものである。

又、一般式(II)で示される化合物はそのヒスタジン脱炭酸酵素の阻害作用に基づく抗炎症作用だけでなく、種々の即時型のアレルギー性疾患、例えば気管支喘息、枯草熱、湿疹皮膚炎、じん麻疹、アレルギー性鼻炎、アレルギー性胃炎等の治療薬として有用な薬物と考えられる。

本発明の新しい薬物は、免疫学的秩序によってかかる即時型及び遅延型アレルギー疾患、特に自己免疫疾患に対して適用され、活性物質として前記一般式(II)で示されたペンズアミド誘導体の1種又は2種以上を含むものである。本発明の免疫疾患治療薬は、固体又は液体の医薬用担体と混合して調製され、経口投与又は経皮経口投与することができる。経口投与用の固体組成物は圧縮剤、カプセル剤、顆粒剤、粉末剤及びトローチ剤を包

含する。これら固体組成物を調製するには、前記一般式(II)で示される化合物の1種又は2種以上を、例えば乳糖、ショ糖、ソルビット、マンニット、でん粉、炭酸カルシウム、アミロペクチン、セルロース誘導体の糖を粉末担体と混合し、必要に応じて適量を滑沢剤、結合剤等の補助剤を添加することが出来る。又、無酸水素ナトリウム等の塩基性緩衝塩を加えた錠剤に緩衝性緩衝を施したものは、腸管からの吸収を向上させる効果がある。

経口投与用液体組成物は、例えば、水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール等の通常使用される不活性溶媒を含む乳剤、懸濁剤、溶液剤及びシロップ剤を包含する。又、これらの調剤にあつて適量を緩衝剤、防腐剤、甘味剤、香料、保存剤等を使用することが出来る。注射剤は溶剤として滅菌無菌水が用いられるが、本発明の化合物は一般に脂溶性のため、エタノール、ブ

ロビレングリコール、もしくは生体内で薬理的に作用しない脂肪族アミン類、例えば、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン等のアミンアルコール類、又はグルカミン、  
 5 ヌーノナルグルカミン、グルコサミン及びメナルグルコサミン等の糖アミン類を加えて溶解することが出来る。注射用懸濁液は同様に適当な賦形剤を加えて通常の懸濁注射剤の製法により調製しうる。これら注射用組成物は、例えば、  
 10 分散剤、懸濁化剤、無痛化剤、安定化剤の如き慣用の補助剤を加えて処方され、注射用液剤又は注射用懸濁剤として従来条件下に調製し、密閉アンブル又はビンに充填される。

非注射用投与用の薬剤としては、注射用以外に坐剤及び軟膏剤が含まれる。前者はカカオ脂、ラウリン脂、イムハクセン等の慣用の基剤を用い、必要に応じ界面活性剤、保存剤、その他の補助剤を加え、本発明の活性物質の微粉末と混合して成る

される。後者の基剤としては、脂肪、ラノリン、ワセリン、ペラフィン、グリコール類及び高級アルコール類が用いられ、必要に応じ界面活性剤、保存剤等を加えることが出来るが、軟水軟膏又は軟水ワセリン等の乳剤性基剤、又はワセリン、プラスチック等の油性基剤を用いるのが適当であり、微粉末した活性物質と均一に混合することにより調製される。

本発明に基づく医薬用組成物中の活性物質の含量は、使用条件に応じて変えることが出来、必要ならば所望の相対効果が得られる様な比率を制成しなければならぬ。投与量及び投与回数、投与される疾患の種類、症状、投与経路、患者の年齢及び体重等の条件に基づいて決定される必要があるが、一般に漸進的な投与をとる自己免疫疾患の治療に用いる際には比較的長期の連続投与を必要とし、経口投与剤又は坐剤で処置する場合の1日当りの投与量は活性物質とし成人患者で10~500mg、

好ましくは20~500mg、毎日もしくは2~3日おきに投与するのが適当である。注射剤は、筋肉内注射が好ましいが、必要に応じ皮下、静脈内又は関節腔内による投与も採用しうる。1日当りの投与量は20~500mgが適当で、2~3回に分けて投与することも出来る。軟膏剤は接触アレルギー及びじん麻疹、掻痒等のアレルギー性皮膚炎の治療及び発症の予防に用いられ、活性物質として1~20%、好ましくは2~10%を含む様に適当な基剤と混合したものを用い、直接患部に塗布する。

前記一般式(1)で示されるベンズアニリド誘導体は公知の方法により容易に製造することが出来る。例えば、ナリタル酸誘導体のカルボキシル基を酸  
 15 ハロゲン体となし、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン又はトリエタノールアミン等の存在下に不活性溶媒中で所望のアニリン誘導体と混合することにより、目的のベンズアニリド誘導体が得られる。又、ナリタル酸誘導体を酸ハロゲン体とすること

なく三塩化磷、又は塩化チオニル等の脱水存在下に直接アニリン誘導体と反応させることにより、製造することも出来る。

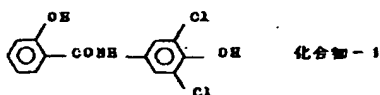
これらの反応において、ナリタル酸誘導体又はその酸ハロゲン化物の2位が水酸基である場合はアセチル基等で保護したのち縮合することが好ましく、反応後必要に応じ常法により脱保護を行  
 20 うことが出来る。

上記の方法によって得られたベンズアニリド化合物の水酸基は必要に応じカルボン酸、又は酸ハロゲン化物を適当な脱水剤又は酸ハロゲン化剤の存在下で反応させ、エステル化することが出来る。

以下この実験例を示す。

#### (実験例1)

5', 5'-ジクロル-2, 4'-ジヒドロキシベンズアニリドの製造法



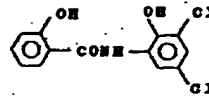
アセチルサリチル酸 0.5g と塩化チオニル 10ml を加え 35℃ で一夜攪拌した後、過剰の塩化チオニルを減圧除去し、その残渣を 10ml のアセトンに溶解し、アセチルサリチル酸塩化物のアセトン溶液を調製する。

2, 6-ジクロル-4-アミノフェノール 0.57g をアセトン 10ml に溶かし、ピリジン 0.52ml を加え、この溶液を攪拌しながら、0.5g のアセチルサリチル酸より調製したクロライドのアセトン溶液を滴下する。反応液を減圧濃縮し、残液に酢酸エチルを加えて溶解し、水、ついで 1 規定塩酸水溶液で洗淨した後、酢酸エチルを減圧除去し、残渣にメタノール、2 規定水酸化ナトリウム水溶液各 10ml を加え、長時間攪拌し、しかる後、2 規定塩酸水溶液で酸性にすると沈殿が析出する。アセトン-水系で再結晶することにより、5', 5'-ジクロル-2, 4'-ジヒドロキシベンズアニリドの白色針状結晶 0.42g を得る。このものの融点は 217~219

で、収率は理論量の 70% である。

#### 【実施例 2】

5', 5'-ジクロル-2, 4'-ジヒドロキシベンズアニリドの製造法



化合物-2

6-アミノ-2, 4'-ジクロルフェノール 1.7g 及び 3, 5'-ジメチルアニリン 2.5ml をアセトン 50ml に溶解し、3~5℃ に冷却したのち、アセチルサリチル酸 1.7g より実施例 1 の方法で調製したクロライドのアセトン溶液を滴下する。

反応液を減圧濃縮し、残渣残渣を 2 規定水酸化ナトリウム溶液 10ml を加え加熱で攪拌し、アセチル化を行ったのち、塩酸酸性として生成する沈殿物を分離し、活性炭で脱色後、アセトン-水系で再結晶することにより、5', 5'-ジクロル-2, 4'-ジヒドロキシベンズアニリドの白色針状結晶

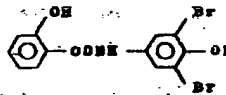
1.4g を得る。

収 率 49%

融 点 222~223℃

#### 【実施例 3】

5', 5'-ジクロル-2, 4'-ジヒドロキシベンズアニリドの製造法



化合物-12

2, 6-ジクロル-4-アミノフェノール 0.69g とピリジン 0.52ml をアセトン 30ml に溶解し、アセチルサリチル酸 0.5g から塩酸により調製した塩化物のアセトン溶液 10ml を滴下する。

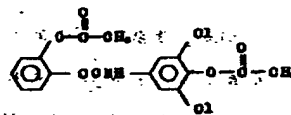
以下、実施例 1 と同様の操作により、5', 5'-ジクロル-2, 4'-ジヒドロキシベンズアニリドの灰白色結晶 0.55g を得る。

収 率 78%

融 点 192~197℃

#### 【実施例 4】

2, 4'-ジアセトキシ-5', 5'-ジクロルベンズアニリドの製造法



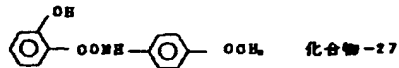
化合物-4

実施例 1 で得られた 5', 5'-ジクロル-2, 4'-ジヒドロキシベンズアニリド 4g を冷却した無水酢酸 50ml に加え、攪拌しながら濃硫酸 5ml を加え、3~5℃ で 1~2 時間反応を行う。反応後、氷水 500ml 中に反応液を注入し、析出する白色の沈殿物を採取し、水洗、乾燥後メタノールで再結晶すると 2, 4'-ジアセトキシ-5', 5'-ジクロルベンズアニリドの白色針状結晶 3.45g を得る。このものの融点は 154~156℃ で収率は理論量の 73% である。

## 〔実施例5〕

2-ヒドロキシ-4'-メトキシベンズアニリド

の製造法



化合物-27

p-アニシジン 54g、ヒリジン 45g を 200 ml のアセトンに溶解し、室温で攪拌下にアセナルナリ  
 デル酸 5g から調製した酸クロライド溶液を滴下  
 し、更に 1~2 時間攪拌して反応を完了する。

以下実施例 1 と同様の操作により目的とする 2-  
 ヒドロキシ-4'-メトキシベンズアニリドが  
 得られる。収得量 42g (収率 62%)、融点 142~  
 143℃である。

## 〔実施例6〕

2-ヒドロキシ-4-メチル-4'-メトキシ  
 -ベンズアニリドの製造法

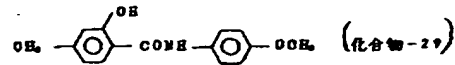
4-~~2N/2N~~アセナルナリデル酸 5g を常法に  
 より酸クロライドとし、アセトン 50ml に溶解する。

別に、アセトン 125 ml に p-アニシジン 315g  
 とジメチルアニリン 45ml を溶解し、前記アセトン  
 溶液を冷時攪拌下に滴下する。更に 2 時間攪拌し  
 た後、アセトンを減圧留去し、2N-H<sub>2</sub>O 500ml を  
 加え室温で一晩攪拌し、2N-HCl で pH 以下に調整  
 する。生成する沈殿を分離し、ベンゼン-リクロ  
 10 ~~10/10~~インから再結晶することにより目的とする 4-  
 ヒドロキシ-2-ヒドロキシ-4'-メトキシベンズアニ  
 リド 42g を得る。(収率 63%) 融点 140~145℃で  
 ある。

以下実施例として本発明の免疫疾患治療剤の製  
 剤の調製例を示す。

## (1) カプセル剤

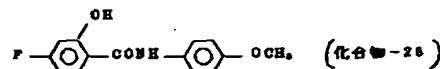
経口投与に適用されるカプセル剤は、例えば  
 次の様な組成で活性物質 A.I (本発明の一般式  
 (1) の化合物以下同じ) と賦形剤とを均一に混合し



(化合物-29)

4-メチルアセナルナリデル酸 5g を常法に  
 より酸クロライドとした後、200ml のアセトンに溶解  
 する。一方、p-アニシジン 52g、ジメチルアニ  
 リン 51g を 100ml のアセトンに溶解し、氷冷攪拌下  
 に前記アセトン溶液を滴下し、更に 1~2 時間攪拌  
 する。反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルに  
 溶解し、実施例 1 と同様の操作により目的とする  
 2-ヒドロキシ-4-メチル-4'-メトキシベン  
 ズアニリドが得られる。収得量 53g (収率 88%)、  
 融点 105~106℃である。

## 〔実施例7〕

4-~~2N/2N~~2-ヒドロキシ-4'-メトキシ  
 -ベンズアニリドの製造法

(化合物-28)

硬ゼラチンカプセルに充填することにより調製  
 しうる。

A.I	50mg
乳糖	150mg
てんぷん	40mg
タルク	40mg
ステアリン酸マグネシウム	10mg

## (2) 錠剤

圧縮錠剤は、例えば次の様な配合組成で均  
 一に混合し、通常の錠剤製造法により調製す  
 る。必要に応じて適当な崩壊性賦形剤を加すこと  
 もできる。

A.I	100mg
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	100mg
アビセル	75mg
てんぷん	50mg
タルク	7mg
ステアリン酸マグネシウム	5mg

CMO 18mg 1-Tablet (350mg)

④ 注射剤

水に難溶性の活性物質 (A.I.) は、適量を有機アミンを加えて可溶性にするが、プロピレングリコール等のアルコール類を併用することも可能であり、この場合には有機アミンの必要量を減少することが出来る。例えば、次の薬を配合組成で通常の注射剤の製法により調製しうが、本品は空気酸化を受け、着色しやすいため製法を改良下に説明する。アンプルに充填する。

A.I.	20g (W/V)
ヒソナールグルタミン	50g
ベンジルアルコール	10g
亜硫酸ソーダ	0.2g
注射用蒸留水	全量 100% (H2O-40)

⑤ 軟膏剤

ワセリン又はプラスチック等の油性基剤及び親水軟膏、親水軟膏又は親水ワセリン等の乳

剤性軟膏基剤に活性物質 (A.I.) の微粉末を加えて均一に混合して調製される。

A.I. 5g (W/V)

軟膏基剤 95g

⑥ 塗料

カカオ脂、ワセリン脂、イムヘラゼン H 等、通常の塗料成分的に使用しうる基剤と活性物質 (A.I.) の微粉末を均一に混合し、成膜する。

例えば次の薬を組成で通常の塗料の調製により調製しうが、必要に応じて適量を保存剤等を加えることが出来る。

A.I. 5g (W/V)

カカオ脂 65g

さらし灰 15g

エマルゲン 400 (MFC) 5g

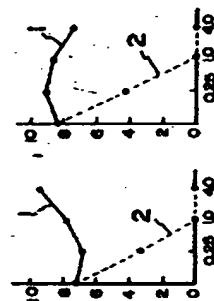
水 15g

図面の簡単な説明

第 1 図は 9230 接線により測定される免疫反応

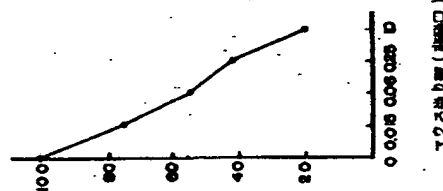
アレルギーの抑制に及ぼす化合物 1 の影響。縦軸は 24 時間後、マウス足腫脹 (mm) を示し、横軸はマウス 1 匹当りの化合物 1 の重量 (mg) 及び経口投与量を示す。第 2 図はモルモットによる RAR (アレルギー性アレルギー性腫脹) に対する化合物 1 の免疫抑制効果を示す。図中、①は経口投与、②は経皮投与、③は経皮にも及ぼす、④は経皮投与、⑤は死亡を示し、POA は Freund's の完全アジュバントを、SP は超抗原を示す。第 3 図は本発明の化合物 1 がマウスの 1 次抗体産生に及ぼす影響を示す。グラフ縦軸は抗体産生の量、横軸はマウス 1 匹当りの化合物 1 の重量を示す。

図 1



24 時間後腫脹 (mm) (X10)

図 2



抗体産生量

特許出願人 財団法人 微生物化学研究会  
代理人 矢野 式 (外 1 名)

第 2 図

BPSと体の経過日数		9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
試 験 区 別	BPS及びFOA 投 与	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	BPS及びFOA 投与、化合物-1 10mgを3~21日まで 毎日腹腔内注射	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

注 ○ 軽い浮腫 ⊗ 胸壁浮腫 ⊕ 前肢にも胸壁浮腫 ● 死亡  
マヒ 及びマヒ

第 1 頁の続き

⑦発 明 者 高松旦

横浜市戸塚区俣野町1403番地D

リームハイツ7棟206号

同

森俊朗

藤沢市善行3の6の6

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**